

617-96
SAM
p e1

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN KETAMIN *PREEMTIVE* PADA
KEBUTUHAN MEPERIDIN PASCA BEDAH**



oleh :

Triyoga Santosa

BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

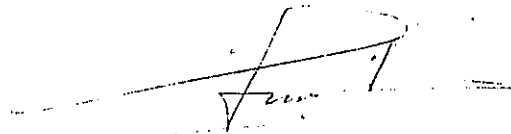
SEMARANG

1999

LEMBAR PENGESAHAN

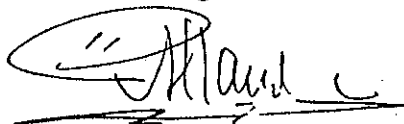
Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I BIDANG ANESTESIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

Telah diperiksa dan disetujui :
PEMBIMBING



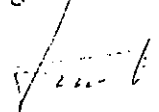
Dr. Soenaryo, SpAn, KIC.
NIP. 130352558

Ketua Bagian
Anesthesiologi FK. UNDIP



Dr. H. MARWOTO, SpAn
NIP. 130516880

Ketua program studi
Anesthesiologi FK.UNDIP



Dr. Soenaryo, SpAn, KIC.
NIP. 130352558

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan taufik dan hidayah-Nya sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan .

Atas kesempatan, bimbingan dorongan serta bantuan yang telah diberikan kepada kami selama menjalani pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini maka pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokrohadikusumo (Almarhum)
Guru Besar Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
2. Dr. M. Anggoro DB Sachro SpA(K) DTM&H
Dekan FK UNDIP Semarang.
3. Dr. Gatot Suharto Mkes MMR
Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang
4. Dr. Marwoto SpAn
Ketua bagian Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Dr. Soenarjo SpAn KIC
Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
6. Dr. Soenarjo SpAn KIC
Pembimbing karya akhir.
7. Seluruh Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
8. Tata Usaha dan karyawan Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
9. Seluruh teman sejawat residen bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
10. Seluruh Penderita yang telah secara suka rela menjadi sampel penelitian.

11. Dan semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan saran sehingga untuk selanjutnya dapat lebih baik.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua, istri dan anak-anak kami yang telah turut berkorban dan penuh kesabaran memberikan semangat dan dorongan sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Akhirnya kepada semua pihak kami mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan baik sengaja maupun tidak yang mungkin telah kami perbuat selama menjalani pendidikan Bagian Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Semarang, November 1999

Hormat Kami

Triyoga Santosa

ABSTRACT

It was a prospective study to determine if premedication of systemic ketamine decreased requirements of meperidine dose for post operative analgesia. Research design was post test only control group design. Patients undergoing orthopedic procedures were randomized into a premedication or control group. The number of patients in each group were 20 person (n=20). This study was done in central operations room of Kariadi hospital in Semarang on March – October 1999.

The subjects of study were patients who will undergo elective orthopedic procedure with general anesthesia, 17 – 60 years old. ASA I – II physical status there weren't contraindications to procedure and all patients in the premedication group were given 0,25 mg/kg – 1 ketamine followed by a ketamine infusion of 10 µg/kg – 1 min – 1, which will be discontinued at skin closure. Patients in control group weren't be given ketamine. Post operatively, all patients received intramuscular (im) meperidine 1 mg/kg – 1 and then every VAS score is > 40. Post operative pain was assessed by measuring meperidine consumption in the first 24 hour and visual analogue scale (0-100 mm) pain scores.

Student t test was used to compare inter group data for age, weight, length of surgery, VAS pain score at meperidine giving, and amount of meperidine given. Analysis by chi square test was used to compare inter group data for gender distribution.

There was no significant difference of meperidine requirements between the control group and premedication group ($p > 0,05$), age, weight, length of surgery, and VAS pain scores at meperidine giving.

The conclusion was premedication ketamine didn't decrease meperidine requirements.

Key words : Premedication ketamine, meperidine requirements.

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ketamin *preemptive* pada kebutuhan meperidin untuk mengatasi nyeri pasca bedah di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret – Oktober 1999.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan apakah pemberian ketamin *preemptive* dapat mengurangi kebutuhan meperidin untuk analgesi pasca bedah. Penelitian dilakukan terhadap 40 orang penderita, usia 17 – 60 tahun, status fisik ASA I dengan rancangan penelitian *randomized post test only control group design*. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok kontrol mendapat NaCl 0,9 % dan kelompok perlakuan mendapat ketamin 0,25 mg/kg BB sebelum induksi dilanjutkan dengan 10 ug/kg BB/menit. Pada akhir operasi diberikan meperidin 1 mg/kg BB intra muskuler pada kedua kelompok dan selanjutnya bila nilai VAS > 4. Nyeri pasca bedah ditentukan dengan menghitung jumlah meperidin yang diberikan dalam 24 jam pertama, dan skor VAS.

Analisa statistik memakai chi square untuk membandingkan data mengenai jenis kelamin dan tingkat pendidikan, *student t test* untuk membandingkan data mengenai umur, BB, lama operasi, nilai VAS saat membutuhkan meperidin dan jumlah meperidin yang diberikan.

Pada penelitian ini didapatkan kebutuhan meperidin berbeda tidak bermakna antara kelompok yang diberikan ketamin *preemptive* dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$)

Kata kunci : ketamin *preemptive*, kebutuhan meperidin

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRACT	iv
RINGKASAN.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan dan Manfaat.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP, HUBUNGAN VARIABEL DAN HIPOTESIS	13
III.1. Kerangka Teori.....	13
III.2. Kerangka Konsep	14
III.3. Hubungan Antar Variabel	15
III.4. Hipotesis.....	16
III.5. Definisi Operasional.....	16
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	17
IV.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	17
IV.2. Desain Penelitian.....	17

IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	19
IV.4. Cara Kerja Peneltian	19
IV.5. Pengukuran, Bahan dan Alat yang Digunakan.....	20
IV.6. Data dan Analisa Data.....	21
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	22
BAB VI. PEMBAHASAN.....	27
BAB VII. KESIMPULAN.....	31
BAB VIII. SARAN	32
DAFTAR PUSTAKA	33

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Pengelolaan nyeri pasca bedah yang tidak adekuat masih merupakan masalah utama bagi pasien bedah meskipun telah terdapat obat dan teknik pemberian analgesi yang baru (1,2). Kuhn dkk dan Edward menyatakan bahwa kurangnya perhatian, pengetahuan dan ketrampilan tenaga medis merupakan hambatan utama pengelolaan nyeri pasca bedah yang tepat, dengan dosis pemberian analgetik yang tidak adekuat ditambah dengan ketakutan terjadinya depresi napas pada pemberian analgetik opioid (2). Terdapat studi prospektif dan retrospektif yang menunjukkan bahwa pengelolaan nyeri pasca bedah masih belum adekuat (1).

Meningkatnya kesulitan ekonomi di negara berkembang membutuhkan penentuan kembali dari prinsip dan metode anestesi sehingga perlu untuk mengembangkan teknik di bidang anestesi yang aman, murah, dan mudah (3).

Opioid efektif untuk menghilangkan nyeri (4), tetapi opioid mempunyai efek samping termasuk depresi napas, mual, muntah, rasa lelah dan sakit kepala (4,5,6). Efek samping yang merugikan ini akan memperlama waktu pemulihan setelah pembedahan (6). Meperidin merupakan analgetik opioid yang paling sering digunakan untuk mengatasi nyeri yang singkat, tetapi dapat menimbulkan masalah pada pasien dengan nyeri yang lama karena dokter umumnya memberikan bila perlu (7).

Peningkatan nyeri pasca bedah dapat disebabkan karena terjadinya plastisitas sistem saraf pusat yang berhubungan dengan aksi reseptor *N methyl D aspartat* di neuron radiks dorsalis medula spinalis sehingga sensitisasi sistem saraf pusat dapat dicegah lebih efektif dengan pemberian preoperatif obat yang dapat menghambat kerja reseptor *N methyl D aspartat*. Antagonis *N methyl D aspartat* dapat mencegah atau memblok keadaan hipersensitifitas sentral (8).

Woolf dan Chong menyatakan ketamin merupakan antagonis *N methyl D aspartat* dengan kandungan analgetik yang penting di dalam modulasi sensitisasi sentral pada perangsangan reseptor nyeri. Ketamin berguna untuk mencegah dan mengobati nyeri pasca bedah (9). Ketamin dapat menghambat *N methyl D aspartat* secara efektif pada dosis subanestesi (8).

Eugene menggunakan ketamin 0,5 mg/kgBB dilanjutkan dengan 10 ug/kgBB/menit, dapat mengurangi kebutuhan morfin sampai 40 % (9).

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas bahwa ketamin dapat bekerja sebagai antagonis *N methyl D aspartat*, maka timbul pertanyaan apakah pemberian ketamin dosis sub anestesi sebelum induksi dapat menurunkan kebutuhan meperidin untuk analgetik pasca bedah ?

C. TUJUAN DAN MANFAAT

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari bukti yang obyektif apakah ketamin dosis sub anestesi yang diberikan sebelum induksi dapat menurunkan kebutuhan meperidin yang dibutuhkan untuk mengatasi nyeri pasca bedah.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan :

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk masukan dalam pelayanan pada pasien khususnya dalam pengelolaan nyeri pasca bedah
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan alternatif dalam mengelola nyeri pasca bedah yang efisien, mudah dan murah untuk bekal di daerah dengan fasilitas yang terbatas.
3. Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan bagi perkembangan ilmu khususnya dalam hal *preemptive analgesia* sehingga dapat dilakukan penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PATOFISIOLOGI NYERI

The International Association for the Study of Pain membuat definisi nyeri sebagai perasaan atau pengalaman tidak menyenangkan yang dihubungkan dengan kerusakan jaringan atau potensial terjadi kerusakan jaringan. (10,11)

Persepsi terhadap nyeri tidak tergantung hanya pada derajat kerusakan jaringan tetapi juga dipengaruhi oleh latar belakang budaya, pengalaman terhadap nyeri sebelumnya, rasa takut, dan keadaan tidak berdaya. (11) Umur juga mengurangi kebutuhan analgetik. (12)

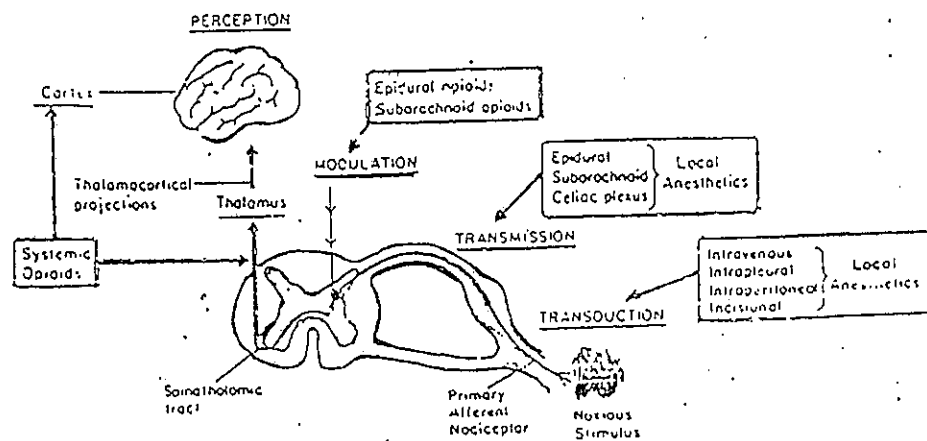
Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut *nociceptive*. Terdapat 4 proses yang terjadi pada *nociceptive* (13,14) yaitu :

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. (10).

Mediator kimia yang dapat merangsang reseptor *chemo sensitive* adalah bradikinin, histamin, serotonin, ion kalium, prostaglandin, 5 HT, ion hidrogen, ATP, dan substansi P. (15,16) Proses transduksi ini dapat dihambat oleh *Non Steroid Anti Inflammation Drugs*. (16)

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran hasil isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut saraf A delta bermielin dan serabut saraf C tak bermielin dari perifer ke medula spinalis, kemudian isyarat nyeri tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke talamus melalui traktus spinothalamikus yang selanjutnya disalurkan ke daerah somatosensorik di korteks serebri dimana isyarat tersebut diterjemahkan. (13,17) Proses transmisi ini dapat dihambat oleh anestesi lokal. (18)
3. Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medula spinalis. (14,19) Substansi yang dapat bekerja sebagai 'modulator' nyeri di medula spinalis yaitu dinorfin, enkefalin, nor adrenalin, dopamin, 5 HT₂, dan GABA akan mengurangi nyeri, sedangkan substansi P, ATP dan *excitatory amino acid* meningkatkan. (16)
4. Proses persepsi merupakan hasil akhir proses interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi yang diterjemahkan oleh daerah somatosensorik korteks serebri menghasilkan suatu perasaan subyektif sebagai persepsi nyeri. (14,19)

Gambar 1. Proses *nociceptive* (18)



II.2. Peranan Reseptor NMDA Dalam Transmisi Nyeri

Terdapat bukti peran dari *excitatory amino acids*. Glutamat dan beberapa peptida di dalam transmisi nyeri di kornu dorsalia medula spinalis. (20) Glutamat didapatkan di dalam medula spinalis, serabut aferen primer bermielin maupun tak bermielin, *intrinsic interneurons* dan neuron proyeksi. Kerja *excitatory amino acids* ini melalui reseptor *N methyl D aspartat* (NMDA). (8,16,20)

Pada waktu glutamat dilepaskan dari ujung saraf dan berinteraksi dengan reseptor menyebabkan pembukaan kanal ion, menyebabkan depolarisasi membran dan meningkatkan sel di pasca sinaps memulai potensial aksi. Reseptor glutamat terletak di neuron sistem saraf pusat. Glutamat dapat merangsang hampir semua sel di sistem saraf pusat (21)

Isyarat nyeri yang datang di medula spinalis dapat meningkat atau melemah, bila meningkat ini disebut hiper sensitifitas sentral. Perubahan ini

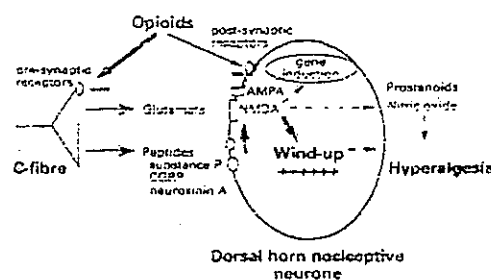
disebut plastisitas yaitu kapasitas berubahnya sistem *nociceptive* dalam menyalurkan isyarat nyeri. (20,22)

Di perifer isyarat nyeri berasal dari aktivasi *nociceptive polymodal* yang dipersarafi oleh serabut C. Pada kerusakan jaringan serabut ini kemudian memberi respons pada rangsangan kimia dan menjadi sensitif pada rangsangan kimia, suhu, dan mekanik, ini berarti di perifer terjadi hiperalgesia yang lebih besar dari yang diperkirakan. Adanya hiperalgesia perifer ini sebagai akibat terjadinya hiper sensitifitas sentral di medula spinalis. (22,23)

Jika serabut C dirangsang secara terus menerus dengan intensitas yang cukup, maka reseptor NMDA akan teraktifasi dan menghasilkan penguatan dan pemanjangan respons terhadap isyarat nyeri yang mendasari terjadinya hipersensitifitas sentral. (20,23) Hipersensitifitas sentral ini merupakan mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya nyeri pasca bedah (24)

Gambar 2. Skema penglepasan *excitatory transmitter* dari serabut C dan efeknya pada neuron *nociceptive* kornu dorsalis medula spinalis.

(20)

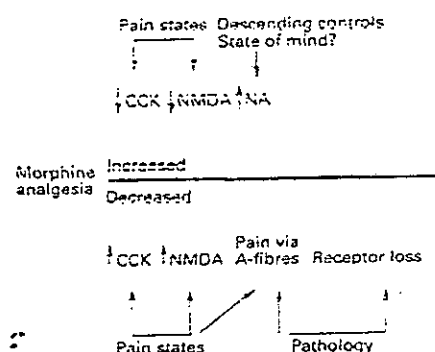


Induksi dan pemeliharaan respon neuron selanjutnya tergantung pada proses NMDA dimana pemberian antagonis NMDA selama peningkatan respon efektif mencegah terjadinya hipersensitifitas sentral. (20)

Ketamin yang sering dipakai sebagai obat anestesi dan analgesi dapat memblok reseptor NMDA secara efektif pada dosis sub anestesi. (9,20,24)
Antagonis NMDA tidak potensial menghilangkan nyeri tetapi dapat mencegah terjadinya hipersensitifitas sentral. (8)

Kombinasi morfin dengan antagonis NMDA meningkatkan penghambatan respon *nociceptive* dan dapat meningkatkan efektifitas morfin pada model. Kombinasi opioid dengan anestesi lokal atau antagonis NMDA akan menurunkan hipersensitifitas atau meningkatkan efektifitas opioid. Hipersensitifitas kurang sensitif terhadap opioid dan sekali terjadi hipersensitifitas diperlukan pemakaian dosis besar opioid untuk menekan hipersensitifitas ini. (20,23,24)

Gambar 3. Peningkatan dan penurunan efektifitas analgetik dipengaruhi patologi, sistem transmitter dan keduanya (20)



Adanya kemajuan di dalam pengertian yang terjadi di dalam sistem saraf pusat menyusul setelah trauma jaringan perifer merupakan dasar untuk melakukan pengobatan yang rasional untuk menurunkan timbulnya nyeri akut, salah satunya adalah dengan pendekatan *pre emptive analgesia* yang berarti mengobati nyeri sebelum nyeri itu timbul (25,26)

II.3. Ketamin

Ketamin merupakan derivat fensiklidin, larut dalam air, bersifat asam dengan pH 3,5 - 5,5, tersedia dalam larutan yang jernih dan tidak berwarna. (27,28) Pada dosis sub anestesi dapat menimbulkan analgesi yang kuat. Aksi ketamin melalui depresi pada nukleus di talamus medial, supresi lamina spesifik di medula spinalis yang penting untuk transmisi nyeri ke otak, dan melalui penghambatan reseptor NMDA. (27,28,29) Ketamin juga berhubungan dengan transmisi komponen afektif - emosi nyeri dari medula spinalis ke otak. (27)

Farmakokinetik

Kadar puncak plasma tercapai dalam satu menit pada pemberian intra vena, dan lima menit setelah pemberian intra muskuler, dengan masa kerja yang singkat (5 - 25 menit). Ketamin sangat larut dalam lemak, hampir seluruhnya dimetabolisme dengan cara N demetilasi dan hidroksilasi di hepar, dan dalam jumlah kecil diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urine. (27,28,30)

Farmakodinamik

Ketamin menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak, meningkatkan aliran darah otak sebanyak 60% sehingga meningkatkan tekanan intra kranial. (27,30)

Ketamin tidak mendepresi ventilasi secara bermakna, laju respirasi dapat menurun selama 2 - 3 menit setelah pemberian. (30) Efek terhadap sistem kardiovaskuler adalah peningkatan tekanan darah arteri paru dan

sistemik, laju jantung, curah jantung, dan kebutuhan oksigen jantung karena perangsangan langsung sistem saraf pusat sehingga terjadi peningkatan tonus simpatis. Ketamin tidak menyebabkan pengeluaran histamin. (27)

Ketamin mempunyai efek analgesik yang kuat pada dosis subanestesi sebelum pasien kehilangan kesadarannya. (31) Bonica menyatakan bahwa analgesi tanpa disertai hilangnya kesadaran dapat dicapai dengan ketamin intra vena 0,25 - 0,5 mg/kgBB. (32) Pemakaian ketamin dosis sangat rendah 45 ug/kgBB/menit menghasilkan analgesi yang cukup dengan efek samping minimal. (31) White et al 1982 memakai ketamin 0,2 - 0,5 mg/kgBB intra vena untuk analgesi persalinan yang dapat ditolerir pasien dengan baik. (34) Pemberian ketamin bolus 0,5 mg/kgBB dilanjutkan 10 ug/kgBB - 20 ug/kgBB/menit cukup efektif untuk pasien rawat sehari. (26,27)

Kontra indikasi : (27,28)

1. Hipertensi
2. Penyakit pembuluh darah otak
3. Pre eklamsi / eklamsi
4. Kenaikan tekanan intra kranial
5. Trauma tembus mata
6. Kelainan Psikiatri
7. Penyakit koroner / iskemik miokardium

II.4. MEPERIDIN

Merupakan agonis opioid sintetis derivat fenilpiperidin, mempunyai efek sama dengan morfin tetapi efek analgesi dan efek samping timbulnya lebih cepat. Potensinya 1/8 sampai 1/10 morfin dengan rumus kimia etil 1 metil 4 fenil piperidin 4 karboksilat. (35,36)

Farmakokinetik

Absorpsi meperidin pada pemberian intra muskuler baik efeknya timbul 10 menit lebih cepat dari pada morfin (morfin 15 - 30 menit), kadar puncak plasma tercapai dalam 1 - 2 jam dengan lama kerja 2 - 4 jam. Waktu paruh eliminasi 3 - 4,4 jam, klirensnya tergantung pada metabolisme hati. Meperidin 60% terikat dengan protein plasma. (35,37)

Metabolisme meperidin terjadi di hepar melalui demetilasi menjadi normeperidin, kemudian dikonjugasi. Hampir 90% meperidin dimetabolisme, hanya 2 - 10% diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi nor meperidin 25 - 40 jam. (35,37)

Farmakodinamik

Meperidin menimbulkan analgesi, sedasi, euforia, dan depresi pusat napas. Analgesi merupakan efek yang menonjol, pada dosis 50 - 75 mg intra muskuler meningkatkan ambang nyeri \pm 50%. Analgesi timbul karena terjadi penghambatan pengeluaran substansi P di jalur nyeri dan traktus gastro intestinal. (35,36,37)

Tekanan darah dapat sedikit menurun pada dosis terapi, dapat timbul hipotensi ortostatik karena hilangnya refleks sistem saraf simpatik kompensatorik. Laju jantung meningkat, pada dosis besar meperidin

menurunkan kontraktilitas otot jantung, volume sekuncup, dan peningkatan tekanan pengisian jantung. (35)

Depresi napas pada dosis ekui-analgetik sama dengan morfin tetapi meperidin terutama menurunkan volume tidal sedangkan frekuensi napas kurang dipengaruhi, kepekaan pusat napas terhadap CO₂ berkurang. (35,36,37)

Insidens mual dan muntah lebih tinggi dari morfin tetapi durasinya lebih pendek, dapat menyebabkan spasme sfingter oddi, meningkatkan tekanan intra bilier, menurunkan tonus dan amplitudo kontraksi ureter, dan dapat mengurangi spasme bronkus. (35,37)

Meperidin menyebabkan pengeluaran histamin, dapat melewati sawar plasenta, meningkatkan aktifitas uterus dan relaksasi serviks uteri. (35,38)

Kontra indikasi

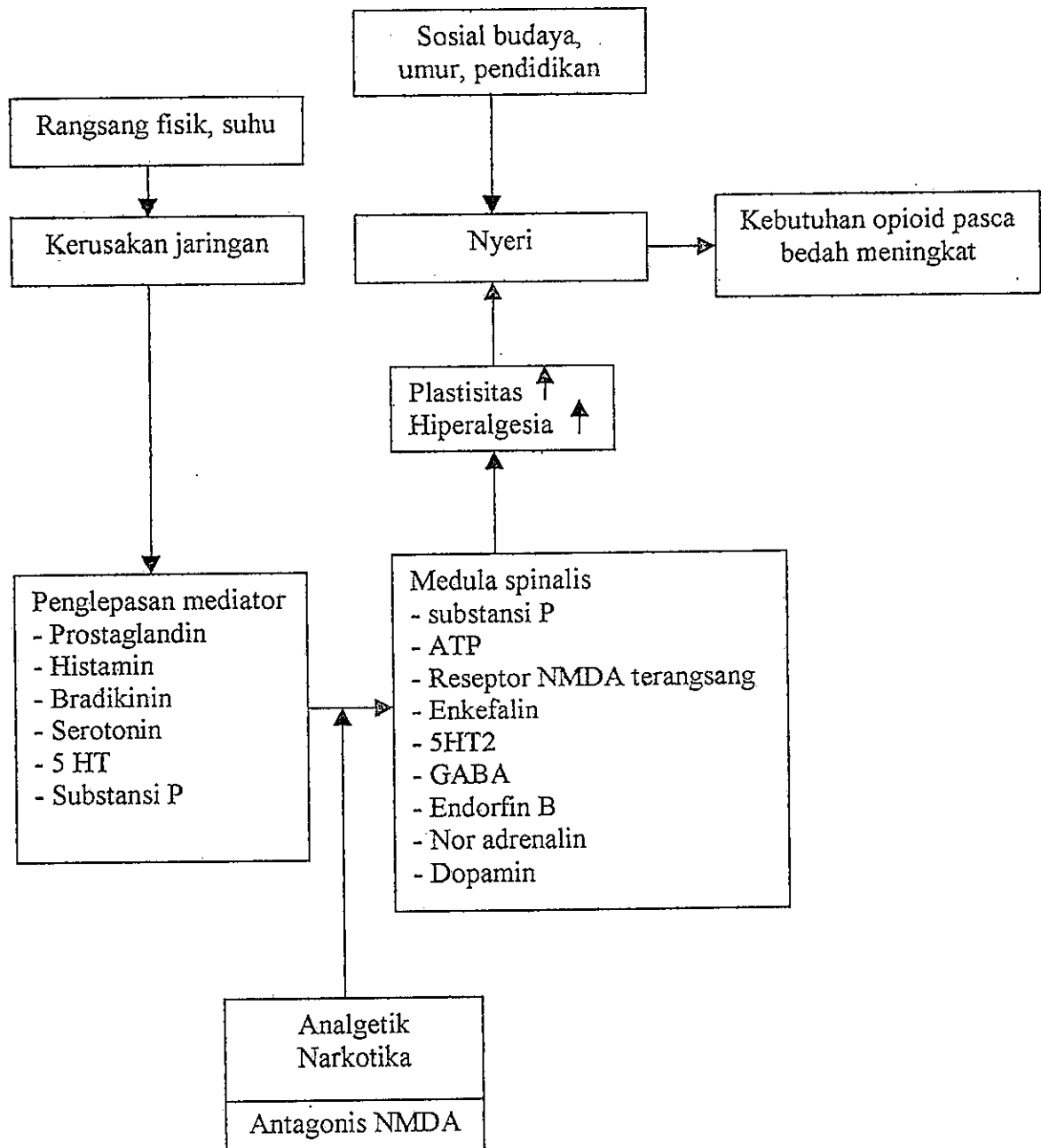
1. Aritmia atrial
2. Lesi intra kranial dengan peningkatan tekanan intra kranial.
3. Infeksi kandung empedu kronis
4. Gangguan kulit berat

BAB III

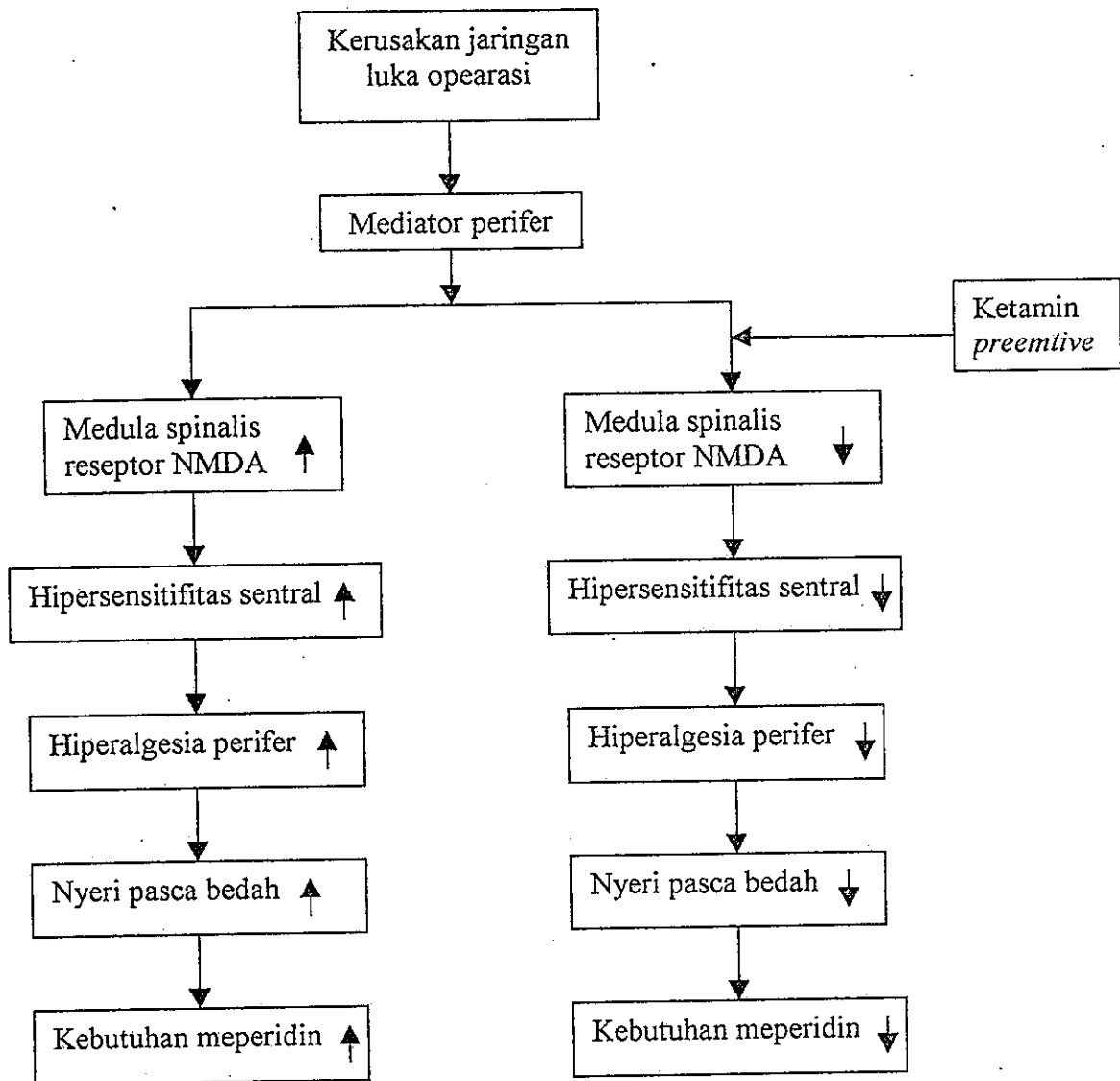
KERANGKA TEORI, KONSEP, HUBUNGAN VARIABEL

DAN HIPOTESIS

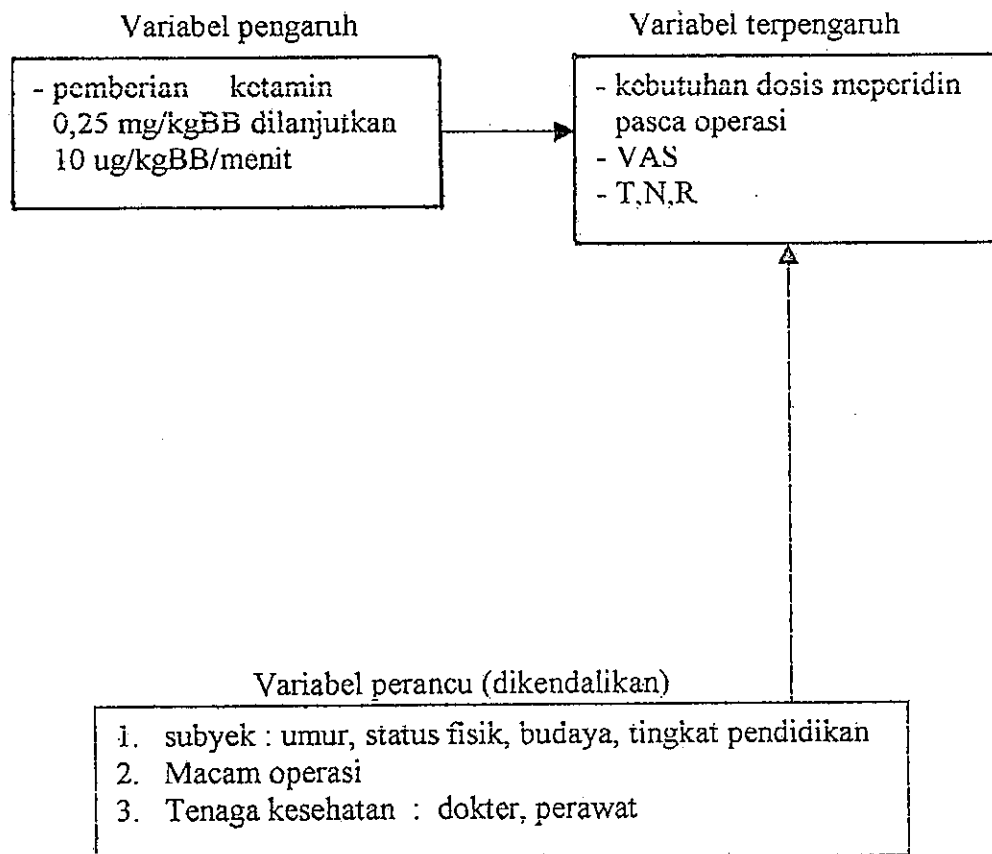
III.1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.4. HIPOTESIS

Terdapat penurunan kebutuhan meperidin untuk analgetik pasca bedah pada pemberian ketamin *preemptive*, 0,25 mg/kgBB dilanjutkan 10 ug/kgBB per menit.

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

- III.5.1. Ketamin *preemptive* adalah pemberian ketamin 0,25 mg/kgBB sebelum induksi dilanjutkan 10 ug/kgBB per menit sampai operasi selesai (26).
- III.5.2. Kebutuhan meperidin adalah jumlah meperidin yang diberikan selama 24 jam pasca bedah
- III.5.3. Meperidin adalah sediaan injeksi dalam ampel (100 mg) diberikan 1 mg/kgBB. im.
- III.5.4. Derajat nyeri ditentukan dengan menggunakan *visual analogue scale* dengan nilai 0 berarti tidak ada nyeri dan nilai 10 berarti nyeri sekali (39).
- III.5.5. Status kardiorespirasi sebagai parameternya dalam penelitian ini dibatasi hanya tekanan darah, laju nadi, dan frekuensi napas.
- III.5.6. Subyek penelitian adalah penderita usia 17 – 60 tahun (sesuai KTP), status fisik ASA I-II, tidak ada kontra indikasi untuk pemberian ketamin dan meperidin, operasi elektif ortopedi.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

IV.1.1. Subyek Penelitian

Semua penderita yang akan menjalani program operasi elektif ortopedi di RS Dr. Kariadi Semarang dengan teknik anestesi umum dan memenuhi kriteria seleksi tertentu.

IV.1.2. Tempat Penelitian

Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang.

IV.1.3. Waktu Penelitian.

Dimulai dari 1 Maret – 31 Oktober 1999.

IV.2. DESAIN PENELITIAN

Jenis penelitian ini termasuk *trial* klinik (40) berupa penelitian analitik uji klinis tahap II (41) karena penelitian ini untuk menilai atau menguji suatu tindakan medis tertentu yang dilakukan terhadap individu, dan merupakan tahap pasca pasar dengan desain penelitian *post test only control group design* (40,41,42) sebagai berikut :

R : $\frac{\text{ketamin ----- kebutuhan meperidin pasca op.}}{\text{NaCl 0,9\% ----- kebutuhan meperidin pasca op.}}$

Adapun untuk lebih rincinya bisa dilihat pada kerangka kerja sebagai berikut :

IV.3. POPULASI dan SAMPEL PENELITIAN

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh penderita yang menjalani operasi elektif di IBS RS Dr. Kariadi dengan tehnik anestesi umum, yang akan menjalani pembedahan ortopedi. Penderita termasuk ASA I – II, umur 17 – 60 tahun, tidak ada kontra indikasi terhadap ketamin maupun meperidin. Penderita dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok ketamin dan kelompok kontrol. Masing-masing kelompok berjumlah 20 orang yang dipilih secara random yang merupakan jumlah yang cukup adekuat dalam suatu penelitian *trial* klinik. (40) Masing-masing kelompok mendapat perlakuan yang sama.

Semua penderita diberi penjelasan tentang hal-hal yang berhubungan dengan prosedur yang akan dijalani serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi suatu lembar *informed concent*.

IV.4. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan pra bedah. Penderita yang memenuhi kriteria dipilih sesuai dengan urutan nomor acak dan dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok ketamin *preemptive* dan kelompok kontrol. Masing-masing kelompok diberi premedikasi sulfas atropin 0,01 mg/kg berat badan dan midazolam 0,07 mg/kgBB yang diberikan ½ jam sebelum operasi intra muskuler.

Kelompok kontrol di beri plasebo kemudian diinduksi dengan pentotal 5 mg/kgBB, vekuronium 0,1 mg/kgBB untuk intubasi, pemeliharaan anestesi

POPULASI TERJANGKAU

SELEKSI PENDERITA

Kriteria inklusif :

- umur 17 – 60 tahun
- ASA I – II
- Informed consent (+)
- Jenis pembedahan ortopedi

Kriteria eksklusif :

- kontra indikasi :
ketamin (+), petidin (+)
- pasien menolak

Premedikasi :

Sulfas atrofín 0,01 mg/kgBB

Midazolam 0,07mg/kg/BB

Randomisasi

Kelompok I

Ketamin 0,25 mg/kgBB

Induksi :

Pentotal 5 mg/kgBB

Vekuronium 0,1 mg/kgBB

Pemeliharaan :

O₂ 30%, N₂O 70%, enfluran 0,5 – 1,5 vol%

Ketamin drips : 10

ug/kgBB/menit

(stop waktu kulit sudah terjahit)

Operasi selesai

Meperidin 1 mg/kgBB

selanjutnya bila Vas \geq 4

Kelompok II

Plasebo

Induksi :

Pentotal 5 mg/kgBB

Vekuronium 0,1 mg/kgBB

Pemeliharaan :

O₂ 30%, N₂O 70%,
enfluran
0,5 – 1,5 vol%

Plasebo

Operasi selesai

Meperidin 1 mg/kgBB

selanjutnya bila Vas \geq 4

Uji statistik

kesimpulan

menggunakan O₂ 30%, N₂O 70% dan enfluran 0,5 – 1,5 vol %. Meperidin 1 mg/kgBB diberikan setelah operasi selesai kemudian bila nilai VAS \geq 4.

Kelompok perlakuan diberi ketamin 0,25 mg/kgBB, kemudian diinduksi menggunakan petotal 5 mg/kgBB, dan vekuronium 0,1 mg/kgBB, ketamin dilanjutkan dengan 10 ug/kgBB/menit di stop waktu operasi selesai. Pemeliharaan anestesi menggunakan O₂ 30%, N₂O 70% dan enfluran 0,5 – 1,5 vol%. Meperidin diberikan setelah operasi selesai dan selanjutnya setiap nilai VAS \geq 4. Jumlah dosis meperidin yang diberikan pada tiap-tiap kelompok dihitung pada 24 jam pertama. Tekanan darah, laju nadi, laju respirasi, dan nilai VAS di ukur pada menit ke 15, 30, 60, selanjutnya tiap 4 – 6 jam.

Derajat nyeri dinilai dengan menggunakan *visual analogue scale* yang terdiri dari garis dengan skala 0 – 10 cm, nilai nol berarti tidak ada rasa nyeri dan nilai 10 berarti nyeri sekali.

Efek samping yang merugikan dicatat dan kemudian diberikan pengobatan yang sesuai.

IV.5. PENGUKURAN, BAHAN DAN ALAT YANG DIGUNAKAN

Pengukuran tekanan darah dan laju nadi dilakukan dengan menggunakan tensimeter *criticon dinamap 845 XT*. Penghitungan laju napas dilakukan dengan panduan stopwatch.

Alat-alat lain yang dibutuhkan :

- kateter iv G 18
- set infus
- semprit disposibel 2,5 cc, 5 cc, dan 20 cc.
- *wing nedle*
- *syring pump*

Bahan-bahan yang dibutuhkan :

- ketamin
- meperidin injeksi
- infus ringer laktat, NaCl 0,9%

IV.6. DATA DAN ANALISA DATA

Data dicatat dalam suatu lembar penelitian yang telah dirancang secara khusus, 1 lembar untuk setiap satu penderita, yang kemudian dipisahkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Data yang terkumpul selanjutnya diolah dengan statistik dan penyajiannya direncanakan dalam bentuk tabel dan grafik.

Student t test digunakan untuk membandingkan data antar kelompok mengenai umur, lama operasi, jumlah total ketamin selama operasi, interval waktu kebutuhan meperidin berikutnya, skor VAS pada saat membutuhkan meperidin, dan jumlah meperidin yang dibutuhkan selama 24 jam pertama.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang penderita status fisik ASA I yang dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing 20 orang penderita kelompok kontrol yang mendapat NaCl 0,9 % dan 20 orang penderita kelompok perlakuan yang mendapat Ketamin *preemptive* 0,25 mg / kg BB /intra vena di lanjutkan dengan 10 ug / kg BB / menit.

Data-data karakteristik demografi, jumlah kebutuhan meperidin , nilai vas setiap pemberian meperidin, diagnosa dan jenis operasi, dapat di lihat dalam tabel dan grafik berikut :

Tabel 1. Data demografi penderita.

Variabel	Kelompok Meperidin (n = 20)	Kelompok Meperidin + Ketamin (n = 20)	p
Umur (tahun)	29,90 ± 9,93	26,90 ± 8,90	0,1605 ⁰
Berat Badan (Kg)	51,75 ± 6,30	49,85 ± 6,27	0,1730 ⁰
Jenis Kelamin :			
- Laki-laki	15 (75 %)	11 (55 %)	0,1848 !
- Perempuan	5 (25 %)	9 (45 %)	
Pendidikan			
- SD	4 (20 %)	2 (10 %)	0,5630 !
- SMP	6 (30 %)	5 (25 %)	
- SMA	10 (50 %)	13 (65 %)	

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Statistik dihitung dengan :

⁰ = t test

! = chi square test.

$p < 0,05$ = ada perbedaan bermakna

$p > 0,05$ = perbedaan tidak bermakna

Tabel 2. Diagnosa, jenis operasi dan lama operasi

Variabel	Kelompok Meperidin (n – 20)	Kelompok Meperidin + Ketamin (n – 20)	p
Diagnosa			
- Fr. Klavikula	4 (20 %)	1 (5 %)	0,3479 !
- Fr. Antebrakhii	1 (5 %)	1 (5 %)	
- Fr. Humeri	2 (10 %)	1 (5 %)	
- Fr. Femur	9 (45 %)	8 (40 %)	
- Fr. Kruris	4 (20 %)	6 (30 %)	
- Lain-lain (ruptur tendo)	0	3 (15 %)	
Jenis Operasi			
- ORIF	16 (80 %)	16 (80 %)	0,2636 !
- Angkat plate	4 (20 (%)	2 (10 %)	
- Lain-lain (repair tendo)	0	2 (10 %)	
Lama operasi (Menit)	81,50 ± 35,87	82,25 ± 17,50	0,4670 ⁰

Kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,50$).

Statistik dihitung dengan :

⁰ – t test

! = chi square test

$p < 0,05$ = ada perbedaan bermakna

$p > 0,05$ = perbedaan tidak bermakna

Tabel 3. Tanda vital pre dan pasca operasi

Variabel	Kelompok Meperidin (n = 20)	Kelompok Meperidin + Ketamin (n = 20)	p
Pre operasi :			
- TDS (mmHg)	118,50 ± 11,36	114,75 ± 9,66	0,1340
- TDD (mmHg)	72,25 ± 8,02	74,50 ± 6,04	0,1615
- TAR (mmHg)	87,63 ± 7,68	86,88 ± 6,79	0,3725
- Nadi (x/menit)	93,35 ± 14,73	92,90 ± 15,73	0,4630
- LN (x/menit)	17,40 ± 1,69	18,00 ± 1,55	0,1255
Pasca operasi :			
- TDS (mmHg)	120,00 ± 10,63	116,00 ± 9,40	0,1075
- TDD (mmHg)	76,25 ± 7,58	75,75 ± 6,12	0,4100
- TAR (mmHg)	90,63 ± 8,01	89,14 ± 5,22	0,2445
- Nadi (x/menit)	99,80 ± 12,25	98,00 ± 12,48	0,3240
- LN (x/menit)	20,30 ± 1,75	21,50 ± 2,66	0,0510

TDS = Tekanan Darah Sistolik; TDD = Tekanan Darah Diastolik; TAR = Tekanan Arteri Rata-rata; LN = Laju Nafas

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Statistik dihitung dengan : t test.

Tabel 4. Nilai VAS setiap pemberian meperidin, interval nilai VAS > 4 dan kebutuhan meperidin selama 24 jam.

Variabel	Kelompok Meperidin n = 20	Kelompok Meperidin + Ketamin n = 18	P
Nilai VAS (cm)			
- Meperidin II	7,30 ± 1,68	6,94 ± 1,34	0,2405
- Meperidin III	6,65 ± 1,18	6,11 ± 1,45	0,1080
- Meperidin IV	5,45 ± 0,94	5,22 ± 1,30	0,2695
- Meperidin V	4,25 ± 0,44	4,38 ± 0,50	0,1875
VAS > 4 :			
- Interval I (menit)	98,50 ± 15,05	117,50 ± 10,03	0,0000
- Interval II (menit)	187,25 ± 47,64	204,16 ± 46,59	0,1385
- Interval III (menit)	275,25 ± 55,19	291,94 ± 63,13	0,1950
- Interval IV (menit)	317,00 ± 50,06	332,22 ± 51,39	0,1810
Kebutuhan meperidin:			
- Pemberian > 5x (%)	40	36,8	0,8394
- Total (mg)	277,50 ± 49,05	271,44 ± 35,45	0,3315

Nilai VAS pada pemberian meperidin I adalah 0.

Interval I timbulnya VAS > 4 berbeda bermakna ($p < 0,05$)

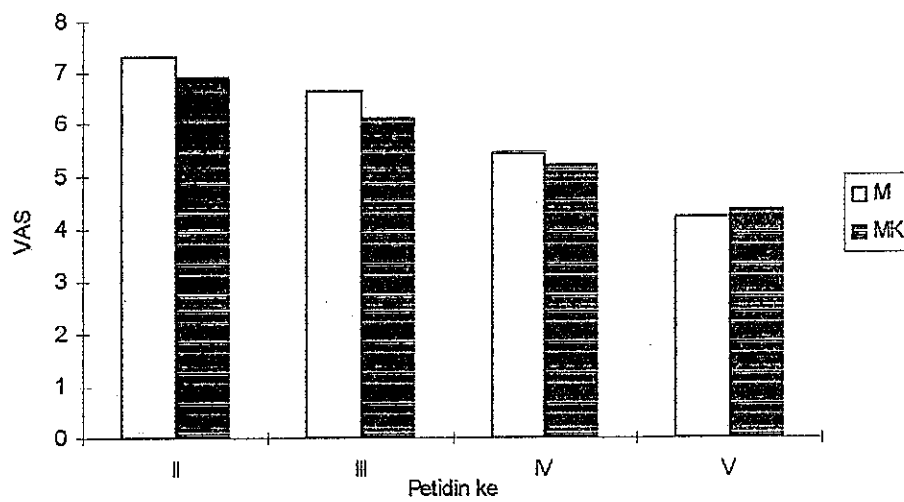
Statistik dihitung dengan : t test

Tabel 5. Efek samping.

Variabel	Kelompok Meperidin	Kelompok Meperidin + Ketamin	p
Mual	3 (15 %)	4 (20 %)	0,6772
Muntah	1 (5 %)	2 (10 %)	0,5483
Pusing	0	3 (15 %)	0,0717
Rasa melayang	0	1 (5 %)	0,3111

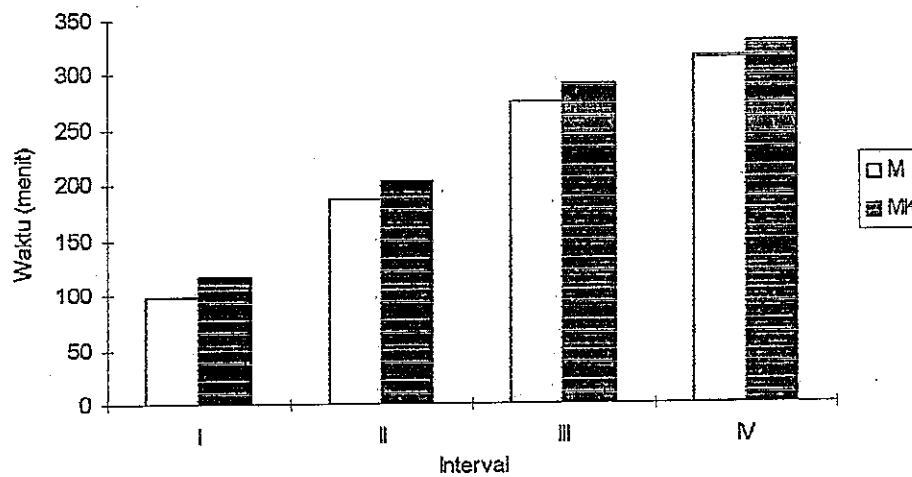
kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Statistik dihitung dengan Fisher exact test.



M = Kelompok Meperidin; MK = Kelompok Meperidin + Ketamin

Grafik 1. Nilai VAS pada setiap pemberian meperidin



M = Kelompok Meperidin; MK = Kelompok Meperidin + Ketamin

Grafik 2. Interval VAS > 4

BAB VI

PEMBAHASAN

Tujuan *preemptive* analgesia yang pertama adalah untuk mencegah atau menurunkan timbulnya memori dan rangsang nyeri di sistem saraf pusat, sedangkan yang kedua adalah untuk menurunkan kebutuhan analgetik (24).

Anestesi umum tidak dapat mencegah transmisi impuls *nociceptive* dari tempat operasi ke medula spinalis (24).

Di dalam studi yang terdahulu, telah dapat didemonstrasikan bahwa infiltrasi bupivakain atau blok spinal dengan bupivakain yang dilakukan sebelum irisan bedah dapat mengurangi nyeri pasca bedah dan hiperalgesia di sekitar luka operasi yang lebih lama dari efek farmakologi langsung bupivakain (24).

Woolf telah melakukan penelitian tentang *preemptive* analgesia dengan dosis tunggal analgetik yang diberikan sebelum adanya rangsang nyeri, tetapi pemberian analgetik sebelum irisan bedah dapat menimbulkan hilangnya atau berkurangnya efek analgesia sebelum pembedahan berakhir sehingga *preemptive* analgesia kontinyu selama stimulasi bedah barangkali dibutuhkan untuk dapat memberikan *preemptive* analgesia yang efektif (29). Oleh karena itu dalam penelitian ini kami memberikan infus kontinyu ketamin setelah dosis tunggal bolus intravena.

Pada penelitian ini kami dapatkan bahwa pemberian ketamin *preemptive* 0,25 mg/kg BB dilanjutkan dengan infus kontinyu 10 µg/kgBB/menit ternyata kebutuhan meperidin untuk analgetik pasca bedah hasilnya berbeda tidak bermakna yaitu $277,50 \pm 49,05$ mg pada kelompok kontrol dan $271,44 \pm 35,45$ mg pada kelompok ketamin. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Eugene S, dkk yang mendapatkan

penurunan kebutuhan morfin sampai 30 % untuk analgesia pasca bedah, tetapi Eugene menggunakan dosis awal ketamin yang lebih besar yaitu 0,5 mg/kgBB, dilanjutkan dengan 10 µg/kgBB/menit (9). Tverskoy, dkk mendapatkan penurunan hiperalgesia pasca histerektomi dengan pemberian ketamin *preemptive* 2 mg/kgBB dilanjutkan dengan infus kontinyu 20 µg/kgBB/menit, dan terdapat penurunan kebutuhan meperidin pada 3 jam pertama pasca bedah yang ditandai dengan pemanjangan interval waktu untuk kebutuhan analgetik selanjutnya, kemungkinan oleh karena efek analgetik langsung ketamin yang diinfuskan selama operasi (29).

Berlawanan dengan penelitian Eugene S, dkk dan penelitian Tverskoy, dkk, Ornloft dkk mengamati dan mendapatkan bahwa tidak ada keuntungan pemberian analgetik *preemptive* dengan menggunakan bupivakain. Elhakim M dan Hay A menemukan tidak ada perbedaan dalam hal nyeri pasca bedah pada pasien yang menerima *preemptive* analgesia dengan menggunakan lidokain spray yang diberikan sebelum tonsilektomi, dan menyatakan telah gagal dalam mendemonstrasikan efek pemberian *preemptive* analgesia (43).

Pada penelitian ini interval timbulnya VAS > 4 setelah pemberian meperidin yang pertama, secara statistik berbeda bermakna ($98,50 \pm 15,05$) pada kelompok kontrol dan ($117,50 \pm 10,03$) pada kelompok ketamin, sedangkan interval selanjutnya menjadi berbeda tidak bermakna. Hal ini hampir sama dengan hasil penelitian Tverskoy, dkk yang mendapatkan interval timbulnya nyeri membutuhkan analgetik yang pertama lebih lama pada kelompok ketamin dibandingkan dengan kelompok kontrol (32 ± 6) yaitu 73 ± 15 menit, tetapi setelah 3 jam kebutuhan meperidin menjadi berbeda tidak bermakna (29).

Nilai VAS cenderung menurun setiap kali membutuhkan meperidin dari $7,30 \pm 1,68$ pada kelompok kontrol dan $6,94 \pm 1,34$ pada kelompok ketamin untuk pemberian meperidin yang ke-2 menjadi $4,25 \pm 0,49$ pada kelompok kontrol dan $4,38 \pm 0,50$ pada kelompok ketamin. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Eugene, Tverskoy dan Roytblat yang mendapatkan penurunan nilai VAS dari waktu ke waktu dalam 24 jam pertama (9,24,29).

Nilai VAS didapatkan berbeda tidak bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$) dan pada pemberian meperidin kelima, pada kelompok ketamin mempunyai nilai VAS yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, memperlihatkan bahwa skor nyeri mempunyai variabilitas yang lebih besar daripada kebutuhan opioid (9).

Dua sampel dari kelompok perlakuan dikeluarkan dari penelitian, 1 laki-laki dan 1 wanita dengan fraktur femur, karena masih kesakitan setelah pemberian meperidin dan membutuhkan tambahan analgetik golongan NSAID.

Tanda vital sebelum dan sesudah operasi pada kedua kelompok menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Sunatrio juga mendapatkan perbedaan tidak bermakna dalam hal tekanan darah, laju jantung dan laju napas dalam penelitiannya tentang pemakaian ketamin sebagai analgetik selama operasi. Dosis ketamin yang digunakan adalah $0,5 \text{ mg/kgBB}$ dilanjutkan $0,4 \text{ } \mu\text{g/kgBB/jam}$ (44).

Efek samping yang didapatkan pada kelompok kontrol adalah mual sebanyak 3 orang (15 %), muntah 1 orang (5 %), sedangkan pada kelompok ketamin mual 4 orang (20 %), muntah 2 orang (10 %), pusing 3 orang (15 %) dan rasa

melayang 1 orang (5 %). Satu orang penderita yang mengalami muntah diberikan antasida, pada anamnesa ternyata mempunyai riwayat gastritis.

Insiden mual yang terjadi pada kelompok ketamin ini lebih tinggi daripada yang didapatkan oleh Sunatrio yaitu 13,3 % (44), sedangkan insiden pusingnya lebih rendah yaitu 30 %. Pada kelompok kontrol efek samping pusing akibat meperidin yang didapatkan Sunatrio sebanyak 3,3 %.

BAB VII

KESIMPULAN

Pada penelitian ini :

1. Pemberian ketamin *preemptive* dengan dosis 0,25 mg / kg BB dilanjutkan dengan 10 ug/kg BB/menit, ternyata tidak dapat mengurangi kebutuhan meperidin untuk analgesi pasca bedah ortopedi di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.
2. Dengan dosis ketamin tersebut di atas, penelitian ini belum berhasil memperlihatkan manfaat pemberian ketamin *preemptive*.
3. Pemberian ketamin dosis *subanestesi* ternyata masih menimbulkan efek samping yang merugikan seperti pusing dan mual pada beberapa pasien.

BAB VIII

SARAN

1. Untuk mengatasi nyeri pasca bedah, khususnya bedah ortopedi, dimana derajat nyerinya cukup tinggi sebaiknya digunakan kombinasi beberapa teknik pemberian analgesi dengan sasaran pada proses transduksi, transmisi dan modulasi secara bersama-sama.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang *preemptive* analgesi dengan menggunakan antagonis NMDA yang lain misalnya dextrometorphane.

BAB VIII

DAFTAR PUSTAKA

1. Nolli M, Apolone G, Nicosia F. Postoperative analgesia in Italy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 573-580.
2. Murphy TM. Advances in pain management. Dalam : Konggres Nasional III IDSAI. Surabaya 1992 : 1-15
3. Kamm G. Anaesthesia in the outlying area. In : Boulton TB, editors. *Anaesthesia beyond the major medical centre : current techniques with ketamin. Lectures in anaesthesiology.* Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1985 ; supp 1 : 47-51.
4. Fields HL, Martin JB. Pain. In : *Harrison's principles of internal medicine.* 4 th ed. New York : The McGraw Hill Companies Inc, 1998 : 53-57.
5. Vieges OAC, Khaw B, Ratnam SS. Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial. *Europ J of Obs & Gyn Rep Bio* 1993 ; 49: 131-135.
6. Ding Y, Fredman B, White PF. Use of ketorolac and fentanyl during outpatient gynecologic surgery. *Anesth : Analg* 1993; 77 : 205-210.
7. Field HL. Analgesic drugs. In : *Pain* 1 st ed. New York : McGraw Hill Companies Inc, 1987 : 251-259.
8. Choe H, Choi YS, Kim YH et al. Epidural morphine plus ketamin for upper abdominal surgery : improved analgesia from preincisional versus postincisional administration *Anesth Analg* 1997; 84 : 560-563.

9. Eugene S, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84 : 1086-1090.
10. Raymond RG, William GB. Pain management. In Morgan GE, Mikhail MS, editors. *Clinical anesthesiology* 1 st ed. New Jersey : Prentice Hall International Inc, 1992 : 269-273.
11. Phillips GD, Cousins MJ. Pain relief in intensive care. In : Oh Te, editors. *Intensive care manual* 3 th ed. Sydney : Butterworths, 1990 : 318-319.
12. Hickey R, Sloan TB. Physiological changes with aging in the central nervous system. In : Smith RB, editors. *Anesthesia and pain control in the geriatric patient*. 1 st ed. New York : McGraw Hill, Inc, 1995: 19.
13. Fileds HL. The peripheral pain sensory system. In : Pain. 1 st ed. New York : McGraw Hill Companies Inc, 1987 : 13-37.
14. Tanra H. Analgesia balans suatu pendekatan multimodal pada pengelolaan nyeri pasca bedah. Dibawakan pada work shop on regional analgesia. Malang, 1996 : 1-3.
15. Stoelting RK. Pain. In : *Pharmacology and physiology in anesthetic practice* 1 st ed. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1987 : 633-638.
16. Pleuvry BJ. The chemical modulation of nociceptive responses and pain. In : Healy TEJ, Cohen PJ, editors. *A practice of anaesthesia* 6 th ed. London : Edward Arnold, 1995 : 80-88.
17. Churchill HC, Davidson. Pain clinic and operative nerve bloks. In : *A practice of anaesthesia* 5 th ed. Singapore : P G Publishing Pte Ltd, 1986 : 893-900.

18. Megawe H. Pengelolaan nyeri pasca bedah pada dewasa dan anak. Simposium Anestesi Pediatri. Bandung, 1998 : 1-12.
19. Fields HL. Pain pathways in the central nervous system. In : Pain 1 st ed. New York : McGraw Hill Companies Inc, 1987 : 41-73.
20. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. Br. J. Anaesth 1995 ; 75 : 193-200.
21. Watts RL, Koller WC. Functional biochemistry and molecular neuropharmacology. In : Movement disorders neurologic principles and practice. New York : McGraw Hill, 1997 : 107-108.
22. Kinnman E, Nygard EB, Hansson P. Peripherally administered morphine attenuates capsaicin induced mechanical hypersensitivity in humans. Anesth Analg 1997 ; 84 : 595-599.
23. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1998; 33 : 289-290.
24. Royblat L, korotkorutchko A, Katz J, GlazerM, Greemberg; Fisher A. Postoperative pain the effect of low dose ketamin in addition to general anesthesia. Anesth Analg 1993;77: 1161-1165.
25. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia, treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993;77: 362-379.
26. Tanra H. Pre emptive analgesia a new concept of post operative pain management. Kongres Nasional III IDSAI. Surabaya 1992: 19-22.

27. Stoelting RK. Nonbarbiturat induction drugs. In: Pharmacology and physiology in anesthetic practice 1 st ed. Philadelphia : J.B Lippincott Company, 1987: 134-140.
28. Kay B. Ketamin. In : Total intravenous anaesthesia 1 st ed. Elsevier : Elsevier Science Publishers B.V, 1991 : 125-130.
29. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, et al, Preemptive effect of fentanyl and ketamin on post operative pain and wound hiperalgesia. Anesth Analg 1994 ; 78 : 205-209.
30. Churchill HC, Davidson. Intravenous anaesthesia. In: A practice of anaesthesia 5 th ed. Singapore: P G Publishing Pte Ltd, 1986: 635-637.
31. Boulton TB. The clinical usage of ketamin with special reference to use in difficult environments. In : Boulton TB, editors. Anaesthesia beyond the major medical centre: current techniques with ketamin. Lectures in anaesthesiology. Oxford.: Blackwell Scientific Publication, 1985; suppl 1 : 75-76.
32. Sunatrio, Pohan A. Ketamin hydrochloride analgesia for dilatation and curettage procedures. In : Boulton TB, editors. Anaesthesia beyond the major medical centre : current techniques with ketamin. Lectures in anaesthesiology. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1985 ; suppl 1 : 75-76.
33. Sirivanasanda P, Rojanapithayakorn P, Jantorn P. Intra venous drip analgesia in outpatient oral surgery. In : Boulton TB, editors. Anaesthesia beyond the major medical centre : current techniques with ketamin. Lectures in

- anaesthesiology. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1985; suppl 1 : 103-107.
34. Albin S. Current concepts of dissociative anaesthesia in the hospital setting. In : Boulton TB, editors. Anaesthesia beyond the the major medical centre : current techniques with ketamin. Lectures in anaesthesiology. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1985; suppl 1 : 1-14.
 35. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. In : Pharmacology and physiology in anesthetic practice 1 st ed. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1987 : 69 - 86.
 36. Churchill HC, Davidson. Pain and analgesic drugs. In : A Practice of anaesthesia 5 th ed. Singapore : P G Publishing Pte Ltd, 1986 : 800-810.
 37. Collins VJ. Opiate and narcotic drugs. In : Collins VJ editors. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia 1 st ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996 : 643-566.
 38. Atkinson RS, Rushman GB, Lee AJ. The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication. In : A synopsis of anaesthesia 10 th ed. Singapore : P G Publishing Pte Ltd, 1987 : 127-129.
 39. Timothy N, Lynch, Kelly JF, Vasudevan SV. Psychological examinations and psychometric testing. In : Raj PP editors. Practical management of pain 2 th ed. St Louis : Mosby Year Book Inc, 1992 : 123-124.
 40. Pratiknya AW. Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan. Cetakan 1. Jakarta : CV Rajawali, 1986 ; 18-78.

41. Notoatmodjo S. Metodologi penelitian kesehatan cetakan I Jakarta : PT Rineka Cipta, 1993.
42. Cox RC, Mest VL Fundamentals of research for health professionals, second ed, Maryland : Ramseo Publishing Company 1986 : 26 – 68.
43. Elhakim M, Hay A. Comparison of preoperative with post operative topical lidocaine spray on pain after tonsillectomy. Acta Anaesthesiol Scand 1995 ; 39 : 1032 – 1035
44. Sunatrio. S. Ketamin vs pethidine as analgetic for tiva with propofol. Anesth Critical care, 1994; 11 : 6 – 9.